Aus dem Krankenhaus Bad Cannstatt, Innere Klinik, Abt. Berg
Direktor: Prof. Dr. G. Schettler

Histochemischer und spektrochemischer Nachweis von Eisen im Leberpunktatzylinder

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ursula Spathelf
aus Stuttgart-Zuffenhausen

7194

Aus dem Krankenhaus Bad Cannstatt, Innere Klinik, Abt. Berg
Direktor: Prof. Dr. G. Schettler

Histochemischer und spektrochemischer Nachweis von Eisen im Leberpunktatzylinder

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ursula Spathelf
aus Stuttgart-Zuffenhausen

Gesamtherstellung: Paul Jilg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart

Dekan: Professor Dr. Brecht

1.Berichterstatter: Professor Dr.G.Schettler

2.Berichterstatter: Professor Dr.H.Bennhold

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Eisenresorption	2
Eisenausscheidung	3
Eisenumsatz	4
Zellhämine und Myoglobin	4
Transporteisen	5
Depoteisen	5
Ferritin und Hämosiderin	7
Untersuchungsgang und Krankengut	8
Cirrhosen	9
Fettlebern	12
Siderosen	13
Diskussion	14
Zusammenfassung	19
Tabellenanhang	21
Literaturverzeichnis	28

Einleitung

Die Funktion des Eisens im Organismus ist vielseitig. Es stellt die zentrale Substanz im Hämoglobin und Myoglobin dar und hat weitere Aufgaben im Bereich von Fermentsystemen. Um diesen gerecht zu werden, wird das Eisen vom Ort der Aufnahme auf dem Blutwege zu den Verbrauchsstätten transportiert, entweder direkt, oder unter Zwischenschaltung einer vom Bedarf abhängigen Deponierung, vor allem in der Leber.

Den verschiedenen Funktionen entsprechend kann man eine Einteilung in Funktionseisen, Transport- und Depoteisen vornehmen. Nach Jasinski und Roth ist die Eisenverteilung im Organismus etwa folgende:

Funktionseisen

Hgb-Eisen	ca. 2 45o mg
Knochenmarkeisen	ca. 5oo mg
Myoglobineisen	ca. 68o mg
Gewebshämine (ohne Myoglobin)	ca. 5oo mg

Reserveeisen

Ferritin	ca. 1 ooo mg
Plasmaeisen	ca. 3-4 mg

Physiologie des Eisenstoffwechsels

1. Eisenresorption

Mit Einführung des Radioeisens in die Untersuchungsmethode wurden die Kenntnisse über den Ablauf des Eisenstoffwechsels wesentlich erleichtert.

Der Erwachsene resorbiert aus dem Nahrungseisen, das 12-15 mg/tg beträgt, etwa 1o %, also ca. o,6 - 1,5 mg (Moore 68). Die Eisenresorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum, der Magen und die distalen Darmabschnitte sind nur in geringem Masse daran beteiligt. Das in der Nahrung in 3-wertiger Form vorliegende Eisen muss, damit die Resorption unter physiologischen Bedingungen ablaufen kann, in die 2-wertige Form übergeführt werden (Moore 7o, Katachalm 49).

Dieser Vorgang wird durch die HCL des Magensaftes entscheidend beeinflusst. Auf Grund amerikanischer Untersuchungen (Moore 69, Pirzio-Biroli 75) konnte jedoch auch eine ausreichende Aufnahme

von Nahrungseisen bei Patienten mit Anacidität beobachtet werden. Als weitere sogenannte lokale Faktoren, welche begünstigend auf die Eisenresorption einwirken sollen, werden in der Literatur u.a. die Ascorbinsäure und phosphatarme Diät (Hegstedt 27) angegeben.

Daneben sollen innere Faktoren, wie mangelnder Eisengehalt der Depots und eine gesteigerte Erythropoese eine Zunahme der Eisenresorption herbeiführen.(Moore 71, Bothwell 7).

Die Regulation der Eisenresorption wurde lange Zeit als hinreichend erklärt betrachtet. Das in 2-wertiger Form absorbierte Eisen wird in der Mucosazelle in die 3-wertige Form übergeführt und an das sogenannte Apoferritin, das in der Mucosazelle synthetisiert wird, gebunden (Granick 24). Es entsteht somit das Ferritin. Granick (25,26) nahm nun an, dass bei geringem Eisenangebot die Eisenionen die Mucosazelle passieren, um dann an das Transferrin gebunden zu werden, während bei stärkerem Eisenangebot es zu einer Anreicherung von Ferritin in der Mucosazelle komme und dadurch die weitere Resorption verhindert werde.

Neuere Untersuchungen von Wöhler und Mitarbeiter (1o5) liessen nun eine andere Funktion des Ferritins bei der Eisenresorption vermuten. Im Gegensatz zu Granick konnte gezeigt werden, dass ein hoher Ferritingehalt der Mucosazelle kein Hindernis für eine weitere Resorption bedeutet. Im Dauerversuch wurden über 28 Tage Meerschweinchen täglich 15 mg Eisen-2-Ionen verabreicht. Bei anfänglichen maximalen Ferritinwerten im Magendarmtrakt konnte eine Eisenzunahme in der Leber als Zeichen einer stattgefundenen Resorption nachgewiesen werden. Vom 14. Tag an fand sich keine weitere Eisenzunahme in den Organen, gleichzeitig sanken zu diesem Zeitpunkt die Ferritinwerte im Magen und Duodenum.

Die oben genannten Autoren kamen demzufolge zu der Annahme, dass nicht ein Mucosablock die Eisenresorption verhindert, sondern ein noch unbekanntes Prinzip in der Regulation der Eisenresorption vorhanden sein dürfte. Die durchgeführten Fütterungsversuche bestätigten jedoch die zentrale Stellung, die dem Ferritin in diesem Zusammenhang zukommt.

2. Eisenausscheidung

Die Fähigkeit des Körpers Eisen auszuscheiden ist nur sehr begrenzt. Ein aktiver Regulationsmechanismus scheint hiefür nicht vorzuliegen. Der Hauptanteil wird im Stuhl ausgeschieden und zwar ist nach amerikanischen Autoren eine durchschnittliche Ausscheidung von o,6 mg/tg beim Mann anzunehmen (Finch 19).

Bei der Frau kommt der monatliche Verlust an Eisen durch das Menstrualblut hinzu. Dieser wird auf 16-32 mg geschätzt. Daraus ergibt sich für die Frau ein durchschnittlicher täglicher Eisenverlust von ca. 1,2 mg.

Die Ausscheidung von Eisen im Urin, sowie durch die Haut und Schweissdrüsen ist nur sehr gering und fällt praktisch nicht ins Gewicht.

3. Eisenumsatz

Auf Grund von Untersuchungen mit Radioeisen kamen Pollycove und Mitarbeiter (76) zu genauen Ergebnissen über den Ablauf der Eisenbewegung vom Plasma - Knochenmark - Leber - Milz - Erythrocyten.

Das Plasmaeisen beträgt nach diesen Autoren ca. 4 mg. Da ca. 25 mg Eisen täglich vom Knochenmark für die Hämoglobinsynthese gebraucht werden, wird also mehr als 6 mal täglich das gesamte Plasmaeisen mobilisiert.

Die Untersuchungen von Pollycove ergaben nun, dass das Radioeisen etwa 1 1/2 Tage im Knochenmark bleibt und dieses erst wieder während der nächsten 4-6 Tage verlässt. Gleichzeitig erscheint es dann in den zirkulierenden Erythrocyten und damit geht eine Zunahme der Radioaktivität in Leber und Milz einher. Das anfänglich starke Absinken von Radioeisen im Plasma geht nach zwei Tagen wieder etwas zurück. Dieser Umstand spricht dafür, dass ein Teil des Eisens vom Knochenmark wieder ins Plasma zurückwandert und zwar ergaben die Untersuchungen, dass von insgesamt 37 mg Eisen, die ins Knochenmark abwandern, 23 mg in den Erythrocyten verankert werden und der Rest, also 14 mg, wieder ins Plasma zurückkehren. Normalerweise sind 85-loo % des abgewanderten Plasmaeisens innerhalb von 7-lo Tagen in dem zirkulierenden Erythrocyten verankert. Erst wenn die Lebensdauer der Erythrocyten abgelaufen ist, also durchschnittlich nach 12o Tagen, wird das Eisen aus dem Häm-Komplex freigemacht und kehrt wieder ins Plasma zurück. Die Austauschvorgänge mit den Depotorgangen und der extrazellulären Flüssigkeit sowie der Eisenverlust betragen unter normalen Bedingungen insgesamt nur ca. 3 mg/tg.

4. Zellhämine und Myoglobin

Als Funktionseisen spielen neben dem Hämoglobineisen auch noch die Gewebshämine und das Myoglobin eine Rolle.

Unter den Eisenverbindungen, die regelmässig in der Zelle vorkommen, sind die wichtigsten die Chromoproteide. Dies sind die Cytochrome, Cytochromoxydasen, die Peroxydasen und die Katalasen. In diesen Eisenproteiden wird die prosthetische Gruppe von einem Häm, das heisst einer Eisen-Porphyrin-Verbindung gebildet.

Für die Funktion der Zellhämine ist allein verantwortlich die Eisentätigkeit. Die Cytochromoxydase aktiviert den Sauerstoff und wirkt als Elektronenakzeptor, das Cytochromsystem wirkt als Elektronenträger. Die Katalase spaltet das Wasserstoffsuperoxyd, während dieses von der Peroxydase aktiviert wird.

Der Eisenstoffwechsel der Zellhämine ist gegenüber dem des Hämoglobins ausserordentlich langsam. So führt erst ein langdauernder Eisenmangelzustand zu einer Gewebsanämie, während schon geringe Blutverluste zu einer Abnahme des Hämoglobins führen.

Die histochemische Erfassung der Zellhämine gelingt bis heute noch nicht, dies lässt darauf schliessen, dass bezüglich des Eisens besonders enge Bindungsverhältnisse vorliegen müssen (Vanotti 95).

Ein weiteres Chromoproteid stellt das Myoglobin dar, das in der roten Muskulatur vorkommt. Seine Funktion ist an das 2-wertige Eisen geknüpft, welches Sauerstoff reversibel bindet. Das Myoglobin bildet somit ein Sauerstoffreservoir der Muskulatur (Millikan 67).

5. Transporteisen

Das Eisen, das aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird und das aus dem Erythrocytenabbau freigewordene Eisen erscheint im Plasma an einen spezifischen Eiweisskörper gebunden. Dabei handelt es sich um das Transferrin (Holmberg 39) bzw. Siderophilin (Schade 84).

Seiner Struktur nach ist es ein $beta_1$-metallbindendes Globulin (Horst 4o, Schade 84).

Man unterscheidet die latente Eisenbindungskapazität vom aktuellen Plasmawert. Die latente Eisenbindungsfähigkeit gibt an, wieviel Eisen über den vorhandenen Serumeisenspiegel noch vom Transferrin gebunden werden kann. Beide Werte zusammen ergeben die Gesamtkapazität des Plasmas für Eisen, die normalerweise 3oo–4oo gamma % beträgt (Klein 54). Bei der Frau ist die latente Eisenbindungskapazität des Serums infolge des meist niedrigeren Serumeisens etwas grösser als beim Mann. Die maximale Eisenbindungskapazität des Serums ist bei ausgeglichener Stoffwechsellage nur etwa zu 1/3 beansprucht.

Das biologische Verhalten des Transferrins besteht in seiner Fähigkeit, je nachdem welche Milieufaktoren vorhanden sind, Eisenmoleküle zu binden oder abzugeben. Bei schnellem Freiwerden von Eisen im Organismus verhindert das Transferrin im Plasma das Ansteigen von freien Eisenionen zu toxischem Niveau.

6. Depoteisen

Das in den Depotorganen gespeicherte Eisen liegt in der Form des Ferritins und Hämosiderins vor. Für unsere Betrachtung spielt vor allem die Depoteisenfraktion der Leber eine Rolle. Der Lebereisengehalt vergrössert sich mit zunehmendem Alter und weist eine Geschlechtsdifferenz zugunsten des Mannes auf (Schairer 86).

1937 gelang Laufberger (57) die Darstellung des Ferritins in Form einer kristallinen Eiweiss-Eisen-Verbindung. Die Eiweisskomponente, das Apoferritin, das in der Zelle bei der Eisenaufnahme und Speicherung synthetisiert wird, enthält beim Ferritin 2o–24 % 3-wertiges Eisen (Michaelis 65).

Es ist in Form des Ferrioxydhydrats mizellenartig eingelagert. Nach Göltner und Stark (22) ist Ferritin nur im Plasma der Zelle und nicht im Zellkern vorhanden.

Das Apoferritin ist ein homogenes Eiweiss, das nach Untersuchungen von Keiderling und Wöhler (51) in seinen Eigenschaften den Globulinen näher steht als den Albuminen.

Von Schwietzer wurde das Apoferritin als Schutzkolloid angesehen, das die Kondensation der niedermolekularen Eisenpolybase verhindert(9o).

Auf die Funktion des Apoferritins und damit des Ferritins bei der Eisenresorption wurde bereits oben hingewiesen.

Im Verhältnis zum Ferritin spielt das Hämosiderin normalerweise eine untergeordnete Rolle. Es besteht aus einer Nucleotid - Eiweiss und Eisenkomponente (Wöhler 1o3). Der Eisenanteil beträgt nach Asher (3) 29-35 %.

Die Eiweisskomponente im Hämosiderin ist immunologisch dem Apoferritin gleichzusetzen, inwieweit aber das ganze Apoferritin vorliegt, konnte noch nicht abgeklärt werden (Wöhler 1o3). Die früher aufgestellte Theorie von Schwietzer (91), dass das Eisen im Hämosiderin mineralisiert vorliege und daher für den Organismus nicht mehr verwertbar sei, wurde erstmalig von Davis und Arrowsmith (16) widerlegt, die nach wiederholten Aderlässen bei Hämochromatosekranken keine Anämie beobachten konnten. Zur Abklärung dieser Frage wurde in Freiburg durch Anfertigen von Röntgendiagrammen deutlich gemacht, dass das Eisen im Hämosiderin nicht mineralisiert vorkommt, sondern dass es zumindest als Eisenoxydhydrat vorliegt, eine Form also, die erfahrungsgemäss für den Organismus wieder verwertbar ist.

Wöhler und Mitarbeiter schliessen auf Grund von Untersuchungen mit radioaktivem Eisen an Kaninchen, dass bei einem Mangel an Eiweissbausteinen in der Zelle das Eisen zuerst in Form des Hämosiderins gespeichert wird, in diesem Fall würde dann die Nucleotidkomponente die Schutzfunktion übernehmen.

Sind genug Eiweissbausteine vorhanden, so wird das Eisen in Form des Ferritins gespeichert, wobei dann dem Apoferritin die Schutzkolloidfunktion gegenüber der Eisenkomponente zukommt. Auf Grund von Modellversuchen, die zur Prüfung der Eisenaustauschvorgänge durchgeführt wurden, ergab sich die Möglichkeit, Eisen von einem Eisenproteid zum andern zu übertragen. Inwieweit aber in den Zellen ein Valenzwechsel des Eisens zwischen Ferritin und Hämosiderin stattfindet, ist noch nicht hinreichend bekannt. An die Möglichkeit, dass vielleicht auch aus Hämosiderin direkt Ferritin entsteht, muss immerhin gedacht werden (Wöhler 1o3).

Da das Eisen im Hämosiderin leicht ionisierbar ist, kann es mit Hilfe histochemischer Methoden zur Darstellung gebracht werden, während das Eisen im Ferritin in maskierter Form vorliegt und keine direkte Eisenreaktion ergibt.

Zwei der gebräuchlichsten Eisendarstellungen sind einmal die Berliner - Blau - Reaktion, sowie Modifikationen dieser Methode, und daneben die Turnullblaureaktion nach Tirmann und Schmelzer. Die angeführten Methoden erfassen aber lediglich die Hämosiderinpigmente, die im ungefärbten Präparat als gelbbraune - rotbraune Granula bzw. Schollen intrazellulär vorliegen (Hueck 41).

Es wurden in letzter Zeit von Macallum (62) und Kockel (55) Methoden angegeben, die das maskierte Eisen völlig in die ionisierte Form überführen sollen und damit auch das Ferritin dem histochemischen Nachweis zugänglich machen.

Am sichersten gelingt aber nach wie vor die Darstellung des Hämosiderins. Mit Hilfe der spektrochemischen Gesamteisenbestimmung lassen sich dann Rückschlüsse auf den Ferritingehalt der Organe ziehen, wenn auch eine gewisse Fehlerbreite dabei berücksichtigt werden muss.

7. Ferritin und Hämosiderin unter pathologischen Bedingungen

Durch die Möglichkeit einer exakten Bestimmung der verschiedenen Eisenfraktionen war es nun auch möglich, ihr Verhalten unter pathologischen Bedingungen zu untersuchen.

Die erhebliche Mitbeteiligung des Eisenstoffwechsels am Infektgeschehen war schon lange bekannt (Thoenes 94, Locke 61, Wallbach 97). Heilmeyer (32) spricht auf Grund einer gesteigerten Eisenresorption, verstärktem Erythrocytenabbau und der beschleunigten Abwanderung von Eisen ins RES vom "angeregten Zustand des Eisenstoffwechsels" beim Infekt. Tierversuche bestätigten die Fähigkeit des Hämosiderins bei der Entgiftung von Bakterien und Toxinen mitzuwirken.

Es konnte auch nachgewiesen werden, dass die Entgiftungsfunktion des Hämosiderins an leicht abspaltbare Eisenionen gebunden ist (Heilmeyer 34, 35).

1954 veröffentlichte Ferritinanalysen (Heilmeyer 33) von an Infekten Verstorbener ergaben bei akut entzündlichem Prozess eine deutliche Verminderung des Ferritins in den Depotorganen, während das Hämosiderin vermehrt nachgewiesen werden konnte. Die Zunahme des Hämosiderins war oft so erheblich, dass die Freiburger Autoren zum Teil auch eine gewisse Vermehrung der Eisenresorption annahmen.

Kommt es schon beim Infekt zu einer Verschiebung der Eisenfraktionen in den Depotorganen, so wird bei hinzutretenden Blutverlusten nach Untersuchungen von Heilmeyer, Wöhler und Keiderling (33) ein fast vollkommenes Verschwinden des Ferritins und Hämosiderins aus der Leber und Milz beobachtet. Die Mobilisation des Depoteisens zugunsten der Hämoglobinneubildung steht also hier im Vordergrund gegenüber der Entgiftungsfunktion.

Umgekehrt haben dieselben Autoren festgestellt, dass es nach wiederholten Bluttransfusionen neben dem Anwachsen des Ferritins vor allem zu einer Zunahme des Hämosiderins in den Eisendepots kommt.

Auch bei der Hämochromatose, die seit den Arbeiten von Sheldon (92), Schmidt (88) und Eppinger (18) als Eisenspeicherkrankheit angesehen wird, kommt es zu einer Ueberladung der Depots mit Eisen. Es liegt eine ausserordentlich gesteigerte Eisenresorption vor, die zu einer maximalen Hämosiderinanreicherung führt. Dass auch hier nicht, wie von Schwietzer (89) angenommen wurde, ein Apoferritinmangel dem Geschehen zugrunde liegt, ergeben die erhöhten Ferritinwerte im Magendarmtrakt, die Heilmeyer und Wöhler (35) bei an Hämochromatose verstorbenen Patienten feststellen konnten.

Verbunden mit dem Eisenüberschuss in den Depotorganen zeigen sich bei der Hämochromatose im Plasma charakteristische Veränderungen

im Sinne einer Hypersiderämie (Heilmeyer 31, Büchmann 12) und einer Abnahme des Transferringehaltes (Braunsteiner 8).

Für die Pathogenese der Hämochromatose ist die Frage nach Ursache und Entstehungsweise der anatomischen Veränderungen in den eisenüberladenen Organen von grundsätzlicher Bedeutung. Die Meinungen, ob sie als Thesauropathie oder Pathothesaurose verstanden werden dürfe, gehen sehr auseinander. Wir werden an anderer Stelle noch näher auf das Problem eingehen.

Aehnlich wie bei der Hämochromatose wurden bei Leberkrankheiten verschiedener Aetiologie immer wieder Verschiebungen im Eisenhaushalt beobachtet. Dabei wurde das Interesse zunehmend auf den Zusammenhang zwischen Eiweiss- und Eisenstoffwechsel gelenkt. Kalk (46, 47) weist auf die Möglichkeit hin, dass zwischen Eiweissmangel und dem Zustandekommen von Hämosiderosen bei gewissen Lebererkrankungen ein Zusammenhang besteht.

Aus Untersuchungen von Brügel und Pietzonka (11) geht hervor, dass eine vermehrte Eisenablagerung in der Leber bei Unterernährten besteht. Weiterhin wird eine Zunahme des Lebereisengehaltes von Neuhold (73) an 23 Cirrhosen verschiedener Aetiologie beobachtet.

Wir wollen nun den Zusammenhang zwischen Eisenstoffwechsel und Lebererkrankung anhand des uns zur Verfügung stehenden Materials aufs Neue erörtern.

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Zusammenhang zwischen Eisengehalt der Leber und Schweregrad der Erkrankung.

2. Zusammenhang zwischen ätiologischem Gesichtspunkt als Ursache für die Entstehung der Lebererkrankung und Eisenablagerung.

3. Korrelation von Eisen und Fett in der Leber.

4. Zusammenhang zwischen Organ- und Plasmaeisen.

Untersuchungsgang und Krankengut

Bei dem uns zur Verfügung stehenden Krankengut handelt es sich um 430 Patienten aus dem Zeitraum von 1955 - 1960, bei denen eine Laparaskopie durchgeführt wurde. Wir haben im Rahmen unserer Untersuchungen uns vorwiegend auf 3 Krankheitsbilder beschränkt, sodass die Zahl der Fälle, die uns letztlich zur Verfügung stand, noch 138 betrug.

Es handelt sich also um Patienten, bei denen eine Indikation zur Laparaskopie und gezielten Leberpunktion bestand.

In einigen Fällen wurde 20-30 Min. post mortem eine blinde Punktion durchgeführt. Das Punktionsmaterial wurde einheitlich behandelt und

einer histologischen und spektrochemischen Untersuchung unterzogen. Der histologische Nachweis von Eisen, der vorwiegend den Hämosiderinanteil erfasst, wurde mit der Berliner-Blau-Reaktion am Pathologischen Institut des K.H. unter Leitung von Prof.Masshoff durchgeführt. Die spektrochemische Bestimmung des Gesamteisengehaltes im Lebergewebe übernahm Oberchemierat Pfeilsticker vom Chem.Untersuchungsamt, Stuttgart.

Die Patienten befanden sich an der Inneren Klinik des Städt.Krankenhauses, Stuttgart-Bad Cannstatt, für einige Zeit in stationärem Aufenthalt. Sie wurden eingehend untersucht und einer entsprechenden Behandlung unterzogen.

Wir haben nun für unsere Fragestellung folgende Krankheitsbilder, die durch die bei der Leberpunktion gewonnenen Punktatzylinder histologisch gesichert wurden, einer näheren Betrachtung unterzogen.

1. Cirrhosen 2. Fettlebern 3. Siderosen

Wir nehmen entsprechend den histologischen Befunden für die Fettinfiltration und die Hämosiderinablagerung in der Leber nachstehende Einteilung vor:

Geringe, mässige und starke Verfettung, und sprechen in ähnlicher Weise von geringer, mässiger und starker Hämosiderinablagerung. Bei den Cirrhosen haben wir aus Gründen der Uebersichtlichkeit die Fettinfiltration nicht berücksichtigt, sondern die Einteilung ausschliesslich hinsichtlich der Eisenablagerung vorgenommen. Davon ausgehend haben wir nun die 68 Cirrhosen in 7 Gruppen eingeteilt:

Cirrhosen

Spektrochemische Bestimmung	Histochemische Bestimmung	
1. Sehr hohes Gesamteisen	Starke Siderose	(5)
2. Hohes Gesamteisen	Starke Siderose	(14)
3. Hohes Gesamteisen	Mässige Siderose	(5)
4. Mässig erhöhtes Gesamteisen	Keine Siderose	(5)
5. Normales Gesamteisen	Mässige Siderose	(16)
6. Normales Gesamteisen	Keine Siderose	(1o)
7. Niederes Gesamteisen	Keine Siderose	(13)

Diese Einteilung haben wir dann auch unserer tabellarischen Uebersicht zugrunde gelegt, in der wir uns neben den histologischen Befunden auch noch eine kurze Uebersicht über das klinische Bild der einzelnen Krankheiten verschafft haben.

Aus den angestellten Untersuchungen ergibt sich nun:

Die histochemisch fassbare Hämosiderinablagerung in der Leber geht in der Mehrzahl der Fälle mit dem Gesamteisengehalt der Leber parallel. Grundsätzlich herrscht also ein gleichsinniges Verhalten von Eisen in der Leber vor, das sich auch an den Untersuchungen von Fettlebern bestätigen liess. Auf diesen Zusammenhang haben schon Rechenberger und Schairer (8o) hingewiesen. Diese Tatsache berechtigt uns, in den folgenden Ausführungen zwischen Gesamteisengehalt und Hämosiderinablagerung nicht mehr zu trennen, sondern allgemein vom Eisengehalt der Leber zu sprechen.

Jedoch zeigt sich bei den Cirrhosekranken in etwa 1/7 der Fälle ein wesentlich höherer spektrochemisch nachgewiesener Eisengehalt der Leber, als man es nach der Menge des histochemisch nachweisbaren Eisens erwarten würde. Die Unterschiede können in einzelnen Fällen recht beträchtlich sein. Im wesentlichen betreffen sie die Fälle, die noch eine einigermassen erhaltene Leberfunktion aufweisen. Daraus erhebt sich die Frage, ob sich eine derartige Konstellation in der Leber: Hohes spektrochemisch nachgewiesenes Gesamteisen bei nur mässig histochemisch nachweisbarer Siderose an eine noch ausreichende Leberfunktion gebunden ist, da hier hauptsächlich die Speicherung des Eisens in Form von Ferritinkomplexen erfolgt. Ist dagegen die Leberfunktion schwer gestört, so könnte die fermentative Sythese des für die Ferritinbildung notwendigen Apoferritins gelitten haben (Schwietzer 89), und das Eisen würde dann in Form des schwer löslichen und histochemisch nachweisbaren Hämosiderins abgelagert.

Auch bei einem Fall von Leberverfettung fand sich bei einem erhöhten Gesamteisengehalt keinerlei Hämosiderinablagerung im Punktat (Tab. 2).

Betrachtet man den Schweregrad der Eisenablagerung und das jeweilige Krankheitsstadium der Cirrhose, so findet man, dass bei den schwer dekompensierten Fällen bzw. Endzuständen der Cirrhose häufig ein sehr starker Eisengehalt der Leber vorliegt.

	1	2	3	4	5	6	7
Kompensierte Cirrhosen (36)	xx	xxxx	xxxx	xxx	xxxx xxxx x	xxxx xx	xxxx xxxx
Dekompens. Cirrhosen (19)	xx	xxx		x	xxxx x	xxxx	xxxx
Cirrhosen Exitus (13)	x	xxxx xxx	x	x	xx		x

Abb. 1: Krankheitsstadium und Eisengehalt bei Cirrhosen unter Berücksichtigung folgender Gruppeneinteilung:

1 = Sehr hohes Gesamteisen	starke Siderose
2 = Hohes Gesamteisen	starke Siderose
3 = Hohes Gesamteisen	mässige Siderose
4 = Mässig erhöhtes Gesamteisen	keine Siderose
5 = Normales Gesamteisen	mässige Siderose
6 = Normales Gesamteisen	keine Siderose
7 = Niederes Gesamteisen	keine Siderose

Bei 14 Fällen mit schwerer Verlaufsform ist der Eisengehalt stark erhöht, in 9 Fällen mässig erhöht, bei 4 dekompensierten Formen normal und in weiteren 5 Fällen eher vermindert. Bei der klinisch gut kompensierten Lebercirrhose war der Eisengehalt graduell recht unterschiedlich. Von den 36 Fällen kompensierter Cirrhosen zeigte sich bei lo Fällen ein deutlich erhöhter Eisengehalt der Leber, bei 12 Fällen eine

mässige Siderose und bei 14 Fällen war der Eisengehalt normal oder vermindert.

Nach diesen Untersuchungen besteht also in vielen Fällen die Tendenz eines normalen bzw. leicht erhöhten Eisengehaltes der Leber bei noch gut erhaltener Leberfunktion.

Was nun die Fettinfiltration bei den vorliegenden Fällen anbetrifft, so fand sich bei etwa der Hälfte der Fälle eine mässige bis starke Verfettung. Diesen gegenüber stehen die Fälle mit keiner oder nur geringer Fettinfiltration.

	1	2	3	4	5	6	7
Kompensierte Cirrhose	00	000o	00oo	ooO	0000 oooo o	0000 oo	0000 oooo
Dekompens. Cirrhose	oO	00o		o	oooo O	oooo	00 oo
Cirrhosen Exitus	O	0000 ooo	o	O	Oo		o

Abb. 2: Krankheitsstadium und Fettgehalt bei Cirrhosen

O = Ci mit mässiger - starker Verfettung

o = Ci mit keiner oder nur geringer Verfettung

Der Eisengehalt bei diesen Fällen entspricht wiederum der oben angeführten Gruppeneinteilung.

Wie aus der Abb. 2 hervorgeht, kann eine vermehrte Fetteinlagerung mit den verschieden stark ausgeprägten Formen von Cirrhose kombiniert sein. Es ergibt sich also zwischen Krankheitsstadium und Verfettungsgrad keine gesetzmässige Beziehung. Von den 14 schweren Zustandsbildern, die mit erhöhtem Eisengehalt einhergehen, zeigen 8 eine gleichzeitig mässige bis starke Verfettung.

Betrachten wir die Cirrhosen vom ätiologischen Gesichtspunkt, so finden wir bei 4o Fällen die bekannten Faktoren wie Gelbsucht, Dystrophie, Alkoholabusus und gelegentlich eine diabetische Stoffwechsellage, sowie in 2 Fällen Ruhr und Malaria. Bei 26 der untersuchten Fälle ergibt sich aus der Anamnese kein Anhaltspunkt für die Aetiologie der Cirrhose. Untersuchen wir die Fälle mit vorausgehender Dystrophie auf ihren Eisengehalt, so ergeben sich keine konstanten Verhältnisse, vielmehr finden sich alle Grade der Eisenablagerung. Dasselbe gilt für die alkoholischen Cirrhosen und die Fälle mit früher durchgemachter Hepatitis. Ein Zusammenhang zwischen dem genetischen Faktor und dem Eisengehalt der Leber kann also nicht angenommen werden.

Gruppeneinteilung	Dystrophie	Gelbsucht	Alkohol	Diab.mell.	Ruhr/ Malaria	Unbek.Gen.
7		xx	x	xxx		xxxx xxx
6	xxxx		xxx		x	
5	xx	xxxx xx	xxxx		x	xxx
4		xx	xx			x
3	xx					x
2	x	x	xxxx	xx		xxxx xxxx
1	x		x			xxx

Abb. 3: Aetiologischer Faktor und Eisenablagerung bei Cirrhosen

Die Serumeisenwerte bei den Cirrhosen verhalten sich sehr unterschiedlich. Bei etwa 5o % liegt ein normaler bis erniedrigter Eisenspiegel vor. Eine Uebereinstimmung zwischen den Organ- und Plasmawerten liegt nicht vor. Auffallend erscheint uns, dass ein Teil der Cirrhosen der Gruppe 7, deren Eisenwerte unter dem Normalbereich liegen, mit erhöhtem Serumeisenspiegel einhergehen.

Fettlebern

Bei den Fettlebern kamen wir zu folgender Einteilung:

1. Starke Verfettung	Hoher Eisengehalt	(7)
2. Starke Verfettung	Normaler Eisengehalt	(6)
3. Starke Verfettung	Niederer Eisengehalt	(2)
4. Mässige Verfettung	Hoher Eisengehalt	(9)
5. Mässige Verfettung	Normaler Eisengehalt	(7)
6. Geringe Verfettung	Normaler Eisengehalt	(4)
7. Geringe Verfettung	Niederer Eisengehalt	(5)

Bei den untersuchten Fällen von Fettleber fand sich bei 16 gleichzeitig ein hoher Eisengehalt im Leberpunktat. In 17 Fällen zeigte der Eisengehalt normale Werte und die restlichen 7 Fettlebern ergaben nur geringe Eisenablagerung. Die Mehrzahl der Fälle, etwa 8o %, geht also mit normalen bis hohen Eisenwerten einher. Die Ergebnisse sprechen nicht dafür, dass das Anwachsen des prozentualen Anteiles an Fett am Gesamtgewicht der Leber eine relative Verminderung des Metallgehaltes erwarten lässt, wie das in der Literatur beschrieben wird. (Brückel und Pietzonka 1o).

Es ergibt sich vielmehr aus unseren Befunden, wie das Abb. 4 zeigt, die Tendenz einer vermehrten Eisenablagerung bei hohem Fettgehalt der Leber.

Verfettungsgrad	hoch	normal	niedrig
stark	xxxx xxx	xxxx xx	xx
mässig	xxxx xxxx x	xxxx xxx	
gering		xxxx	xxxx x

Abb. 4: Korrelation von Fett- und Eisengehalt bei Fettlebern

Das histologische Bild der Leber sprach grossenteils für eine normale Läppchenstruktur. Auch bei den 7 Fällen, die gleichzeitig mit starker Fettinfiltration und ausgeprägter Siderose einhergehen, ergab das histologische Bild meist keinen pathologischen Befund. Dies lässt allerdings eine gewisse Funktionsbeeinträchtigung der Leberzelle nicht ausschliessen, wofür die teilweise pathologisch ausfallenden Funktionsproben sprechen.

Robbers und Rümelin (81) berichten von besonders eindrucksvollen Eisenwerten in der Leber bei Fällen mit vorausgehendem Alkoholgenuss. Wir können auf Grund unserer Untersuchungen, ähnlich wie bei den Cirrhosen, keine Rückschlüsse vom Lebereisen auf ätiologische Faktoren ziehen.

Siderosen

Bei den Siderosen ergibt das histologische Bild, ausser den verschieden starken Eisenablagerungsformen, keine Besonderheiten. Die Läppchenstruktur ist in den meisten Fällen vorwiegend erhalten. Wir fanden unter den insgesamt 3o Siderosefällen bei 12 eine starke Eisenablagerung, 8 zeigten mässige Werte und bei weiteren 8 Fällen war der Eisengehalt nur geringfügig erhöht.

Als Ursache für die genannten Erscheinungen ergab sich bei unserem Krankengut folgendes:

Gelbsucht (6), Dystrophie (4), Hyperbilirubinämie (4), Perniciosa (1), Hämolytischer Ikterus (2), Diabetes mellitus (1), Cholecystopathie (3). Daneben lag in 3 Fällen eine chronische Lungenkrankheit vor und einmal eine Periarteriitis nodosa. Bei den restlichen Fällen ergaben sich keine anamnestischen Hinweise.

Wie man sehen kann, decken sich die ätiologischen Faktoren mit den in der Literatur angegebenen. Es war nicht möglich, auf Grund des Schweregrades der Siderose Rückschlüsse auf die Aetiologie der Erkrankung zu ziehen. Weiterhin bestand keine Parallelität zwischen Schweregrad der Siderose und dem Schweregrad der Erkrankung.

Der Plasmaeisenspiegel ergab in 11 Fällen deutlich erhöhte Werte, bei der Mehrzahl der Siderosen war das Serumeisen normal bis erniedrigt.

Diskussion

Im Mittelpunkt des medizinischen Interesses bei Störungen des Eisenstoffwechsels steht immer wieder die Frage nach ursächlichem Zusammenhang zwischen Pigmentation und degenerativen Vorgängen an der Leber. Das Problem wurde in der Literatur eingehend diskutiert und die pathologische Einordnung der Krankheit als Thesauropathie oder Pathothesaurose war für die Beantwortung dieser Frage von entscheidender Bedeutung.

In unserem Untersuchungsmaterial ergaben sich zwei morphologische Gesichtspunkte. Einmal findet sich bei der Mehrzahl der Cirrhosen eine ausgeprägte Strukturveränderung der Leber, die mit vermehrtem Eisengehalt einhergeht, und andererseits zeigen die Siderosen bei ungestörtem Läppchenaufbau lediglich eine Hämosiderinablagerung.

Kalk (46) unterscheidet auf Grund seiner Untersuchungen an Hämochromatosekranken zwei Formen von Siderophilie. Er stellt eine primäre Form der sekundären Form gegenüber, die er im Sinne Letterers (59) als Thesauropathie oder Pathothesaurose versteht. Bei unseren Siderosen herrschte eine Hämosiderinablagerung der Läppchenperipherie vor. Kalk (46), der in einer Arbeit ähnliche Fälle beschreibt, sieht diese insofern als Frühstadium an, als er der Eisenablagerung eine Fortschreitungstendenz von der Läppchenperipherie zum Zentrum hin zuschreibt, die allmählich zur Fibrose führt. Auch in einer spanischen Veröffentlichung (Llombarty 6o) vertritt der Verfasser den Standpunkt, dass intensive Siderosen einen aktiven Faktor in der Leberpathologie darstellen und nicht nur als Ablagerung anzusehen sind.

Da bei der Mehrzahl unserer Siderosefälle keine zweite Punktion vorgenommen wurde, können wir diesbezüglich keine endgültigen Aussagen treffen, in einigen Fällen jedoch zeigte die bioptische Kontrolluntersuchung kein Fortschreiten des degenerativen Leberparenchymprozesses bei gleichbleibendem Eisengehalt, die Siderose blieb also reaktionslos.

Die Tendenz, von klinischer Seite her eine vorausgehende Hämosiderinablagerung für die Genese der Organveränderungen verantwortlich zu machen, ist zum Teil dadurch bedingt, dass vor allem von amerikanischen Autoren sogenannte sekundäre Hämochromatosen nach oraler und parenteraler Eisenzufuhr beschrieben worden sind (Aufderheide 4, Goldish 23, Kark 48, Morningstar 72, Neuhold 74, Wallerstein 98).

Diese Angaben sind aber nicht unwidersprochen geblieben. Besonders Cottier(15) hat die mitgeteilten Transfusionssiderosen einer sehr kritischen Analyse unterzogen. Dabei fand er, dass in den meisten Fällen das Eisen in den Organen abgelagert ist, wie es bei einer erhöhten Blutzerstörung der Fall ist. Nur in sehr wenigen Fällen entsprach die Eisenverteilung und fibröse Proliferation einer idiopathischen

Hämochromatose. Rous und Olivier (83) gelang es im Tierversuch nicht, durch vielfache Transfusionen eine Hämochromatose zu erzeugen. Neuerdings sind nun auch Verlaufsbeobachtungen beschrieben worden, wo Kalk (43, 44) und Schmidt (87) mit Hilfe von wiederholten bioptischen Untersuchungen die Entwicklung einer Hämochromatose aus einer reinen Siderose nachweisen konnten. Beide Autoren sind der Ueberzeugung, dass bei Fällen von echter Hämochromatose die Eisenüberladung in der Leber eine Cirrhose hervorrufen kann.

Auch der Umstand, dass die von Davis und Arrowsmith (16) inaugurierten Aderlassbehandlungen bei Hämochromatosekranken zu einer Besserung des klinischen Bildes führten, muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden.

Für die Aufrechterhaltung dieser Theorie (Thesauropathie) vertritt Migone (66) die Auffassung, dass Zytoplasmaströmung und Atmung in der hämosiderinreichen Zelle beeinträchtigt sind. Von Wenderoth (lol) wird die Ansicht vertreten, dass eine mechanische Behinderung der Zellatmung als Folge der Eisenspeicherung hervorgerufen wird, die dann zur Nekrobiose führen kann. Auch Kalk (43) weist darauf hin, dass immer gerade die Zellen einer Nekrobiose anheim fallen, die besonders stark mit Hämosiderin beladen sind.

Setzen wir bei den Lebererkrankungen für das Zustandekommen der vermehrten Eisenablagerung eine Stoffwechselstörung der Leberzelle voraus, so entspricht dies dem Begriff einer sekundären Siderophilie oder Pathothesaurose. Wir finden in der Literatur verschiedene Argumente, die die Annahme einer Pathothesaurose bekräftigen (Volland 96, Beckmann 5). Von mehreren Autoren wird angeführt, dass zwischen dem Ausmass der Pigmentierung und dem fibrotisch-cirrhotischen Gewebsumbau häufig keine Parallelität besteht (Bork 6, Dubin 17, Ketteler 52, Kleckner 53, Sheldon 92). Dazu kommt, dass sich bei reinen Lebersiderosen Eisenmengen finden, die, wie das auch aus unseren Untersuchungen hervorgeht, häufig denen bei der Cirrhose gleichkommen, dabei aber keinerlei Umbauvorgänge aufweisen (Bothwell 7, Dubin 17, Wyatt lo7).

Weiterhin wird von verschiedener Seite angeführt, dass es bis jetzt noch nicht gelungen sei, durch orale oder parenterale Eisenzufuhr , ein der idiopathischen Hämochromatose entsprechendes Bild zu erzeugen (Andersson 2, Cappell 13, Gamerdinger 2o, Hemmeler 37, Polson 77).

Einige Autoren (43, 64) unterscheiden bei der Eisenablagerung eine mesenchymale von einer parenchymalen Form. Es wird beschrieben, dass die Eisenspeicherung bei der idiopathischen Hämochromatose primär in den epithelialen Anteilen der Leber erfolgt und erst später das RES befallen wird, während nach exogener Zufuhr von Eisen ein umgekehrtes Verhalten beobachtet wurde (Bothwell 7, Brown 9, Cottier 15, Higginson 38).

Rather (79) sieht als Ursache für den Leberumbau nicht allein die Hämosiderose an, sondern spricht vom Zusammenwirken verschiedener pathogenetischer Faktoren, wie Alkohol, Mangelernährung und intermediäre Stoffwechselstörungen. Die Tatsache, dass bei den von uns untersuchten Fällen die schwer dekompensierten Cirrhosen vorwiegend mit starker Eisenablagerung einhergehen und die Fettlebern mit hohem Verfettungsgrad gleichzeitig häufig einen hohen Eisengehalt aufweisen, weist darauf hin, dass eine zunehmende Funktionseinschränkung der Leberzelle eine

günstige Voraussetzung für eine vermehrte Eisenaufnahme schafft. So stimmen wir mit Robbers und Rümelin (82) dahingehend überein, dass der Eisenablagerung eine Funktionseinschränkung der Leberzelle vorausgeht, die histologisch nicht unbedingt erkennbar sein muss. Masshoff (64) nimmt in einer ausführlichen Uebersicht über Eisenstoffwechsel zu dem Problem Stellung, indem er ebenfalls die Ansicht vertritt, dass vor der Eisenablagerung die Zelle in ihren Stoffwechselleistungen beeinträchtigt ist. Er meint, dass eine vermehrte Eisenablagerung für eine von vornherein funktionell gestörte Leberzelle eine zusätzliche Schädingung bedeuten kann.

Wenn wir im Vorausgegangenen von Stoffwechselstörungen der Leberzelle sprachen, so meinten wir damit vorwiegend Störungen des Eiweisstoffwechsels. Die vermehrte Hämosiderinablagerung in der Leber spricht dafür, dass eine Hemmung der Apoferritinsynthese vorliegen muss, als Ausdruck einer Dysproteinämie, wie dies von Schwietzer (89) erstmalig beschrieben wurde. Das Eisen kann nicht genügend in physiologischer Form gebunden werden, so dass es zum Auftreten der eiweissärmeren und schwerlöslichen Hämosiderinverbindung kommt, zur Eisenphanerose (Heilmeyer 28).

Wie wir schon oben anführten, findet sich auch in unserem Krankengut ein gewisser Anteil, bei dem das Eisen hauptsächlich in Form von Hämosiderin abgelagert ist. Die Verteilung entspricht etwa zur Hälfte schwer dekompensierten Cirrhosen und gut kompensierten Cirrhosen. Dagegen betrifft das mehr in Form des Ferritins gespeicherte Eisen vorwiegend die Fälle, die eine leichte Verlaufsform der Cirrhosen aufweisen.

Wenderoth (loo) macht weniger Störungen der Eiweissynthese für den vermehrten Eisengehalt verantwortlich, als phosphatarme Ernährung (Alper 1) und reichliches Eisenangebot (Walker 99). Er erwähnt in diesem Zusammenhang die hämosiderotischen Cirrhosen, die bei pellagrösen Bantunegern gefunden und ausführlich beschrieben wurden (Gillmann 21).

Wir glauben, dass bei unserem Krankengut exogene Faktoren für die Ursache der Siderose kaum in Betracht kommen. Neben der Beeinträchtigung des Eiweisstoffwechsels muss ähnlich wie bei der Hämochromatose eine Störung der Resorptionsvorgänge angenommen werden, da ja gerade das Ferritin dabei eine wesentliche Rolle spielt. Einzelheiten des normalerweise kontrollierten Resorptionsablaufes sind allerdings noch nicht hinreichend bekannt.

Klein und Schmitt (54) sehen mehr das Transferrin als Bindeglied zwischen Eisen- und Eiweisstoffwechsel an, es wird auch ein Absinken dieses Eiweisskörpers in der Literatur beschrieben.

Auf Grund dieses Transferrinmangels kommt es zur Verminderung der Eisenbindungskapazität und daraus resultiert eine beschleunigte Abwanderung des aus dem Verdauungstrakt ins Blut übergetretenen Eisens in die Leber, wo es in Form des Hämosiderins abgelagert wird.

Für Krainin und Kahn (56), sowie Heilmeyer (3o) stehen als Ursache der vermehrten Eisenspeicherung ebenfalls Störungen im Eiweisstoff-

wechsel im Vordergrund, wenn sie bei der Hämochromatose eine anlagebedingte Fehlsteuerung von Enzymsystemen für möglich halten, die mit dem Austausch der Eisenionen zwischen ihrer Trägersubstanz befasst sind. An die Möglichkeit, dass bei der Cirrhose im Vergleich zur Hämochromatose (Kalk 43) ein konstitutioneller Faktor für das vermehrte Auftreten von Eisen in Betracht kommen kann, muss durchaus gedacht werden.

Jasinski und Roth (42) sehen neben den Eiweisstoffwechselstörungen das verminderte Ausscheidungsvermögen der cirrhotischen Leber von Galle mit als Ursache für einen erhöhten Eisengehalt der Leber an.

Erwähnt muss noch werden, dass auch chronische Infekte für das Entstehen einer Lebersiderose in Betracht kommen. Untersuchungen von Heilmeyer (34, 35) sprechen dafür, dass dem Eisen für die Entgiftung von Bakterien und Toxinen eine wesentliche Rolle zukommt. Der erniedrigte Serumeisenspiegel wird als Ausdruck der vermehrten Abwanderung von Eisen ins RES angesehen. Auf Grund unserer Untersuchungen halten wir es für berechtigt, diesen Faktor besonders bei der ätiologischen Betrachtung der Siderosen mit heranzuziehen, da wir gerade bei mehreren dieser Fälle anamnestische Hinweise für das Vorliegen eines chronischen Entzündungsprozesses haben.

Betrachten wir die Cirrhosen, Fettlebern und Siderosen vom ätiologischen Standpunkt, so lassen sich auf Grund des verschieden stark ausgeprägten Eisengehaltes der Leber keine Rückschlüsse auf pathogenetische Fragen ableiten. In einer italienischen Arbeit (Carbonera 14) wird ein unterschiedliches Verhalten im Eisengehalt bei alkoholischen Cirrhosen und anderen Cirrhoseformen beschrieben und daraus differentialdiagnostische Schlüsse gezogen. Unsere Untersuchungen ergaben dafür keinen Anhaltspunkt. Auch bei den Siderosen können wir den Grad der Eisenablagerung nicht als Ausdruck einer bestimmten vorausgegangenen Krankheit ansehen.

Brügel und Pietzonka (11), die den Zusammenhang zwischen Mangelernährung und Siderose sehr eingehend beschrieben und statistisch gesichert haben,konnten über den Zusammenhang zwischen dem Grad der Siderose und dem Schweregrad der Dystrophie ebenfalls nichts endgültiges aussagen.

Die von Robbers und Rümelin (81) als besonders eindrucksvoll beschriebenen Eisenwerte bei den Fällen von Fettleber mit vorausgehendem Alkoholgenuss können wir auf Grund des uns zur Verfügung stehenden Materials nicht bestätigen. Untersuchen wir bei den drei Krankheitsbildern die Fälle, die hinsichtlich ihrer Aetiologie übereinstimmen auf ihren Eisengehalt hin, so ergeben sich keine konstanten Verhältnisse, vielmehr finden sich alle Grade der Eisenablagerung. Wir glauben, dass gerade bei den Fällen gleicher Genese, neben dem jeweiligen Alter und Geschlecht des Patienten, ein konstitutioneller Faktor für den Grad der Siderose eine Rolle spielt.

Wie schon oben erwähnt, zeigen die Serumeisenwerte bei den verschiedenen Krankheitsbildern ausserordentlich starke Schwankungen. Uebereinstimmend mit Wildhirt (102) und Masshoff (63) ergibt sich bei den untersuchten Fällen kein Zusammenhang zwischen Organ- und Plasmaeisen. Wir fanden in unserem Untersuchungsmaterial alle Uebergänge von hohem bis normalem Plasmaeisen, ohne nennenswerte Korre-

lation mit der Eisenverteilung in der Leber. Auch Rückschlüsse vom Serumeisen auf den histologischen Zustand der Leber bzw. Prognosestellung lassen sich nicht ziehen, da man hohe Serumeisenwerte bei nur geringer oder keiner Leberzellschädigung und umgekehrt finden kann.

Die Frage nach Ursache des erhöhten Eisenspiegels bei entzündlichen Lebererkrankungen, vor allem bei der Hepatitis, wird in der Literatur schon lange diskutiert. So wird erwogen, dass der Anstieg bei der Hepatitis durch die verminderte Ausscheidung von Eisen in die Galle bedingt sein könnte (Jasinski und Roth 42). Dagegen spricht das nicht erhöhte Serumeisen beim Verschlussikterus. Ausserdem ist die Ausscheidung von Eisen, wie aus Isotopenuntersuchungen hervorgeht, viel zu gering, als dass man in der Ausscheidungsverminderung durch die Galle einen wesentlichen Faktor für die Hypersiderämie sehen könnte (Heilmeyer 29). Von Laurell (58) wird die Möglichkeit einer erhöhten eisenbindenden Fähigkeit des Plasmas in Betracht gezogen bei Hepatitis.

Heilmeyer und Wöhler (1o5) sehen in der erheblichen Leberzellschädigung einen Faktor für die Freisetzung von Eisen. Zur Klärung dieser Frage wurde bei verschiedenen Lebererkrankungen der erhöhte Plasmaeisenspiegel auf den Ferritingehalt untersucht. Es fand sich u.a. bei 12 Cirrhosen Ferritin im Serum. Als Ursache der Freisetzung von Ferritin ins Serum nehmen die genannten Autoren eine Leberschädigung an und zwar zeigten die ebenfalls bioptisch untersuchten Fälle zum Teil Nekrosen und zum Teil degenerative Veränderungen. Inwieweit ähnliche Verhältnisse bei einigen unserer Cirrhosen vorliegen, die mit niederem Eisengehalt der Leber und hohen Serumeisenwerten einhergehen, kann auf Grund der Untersuchungen nicht abgeklärt werden. Bei der Beurteilung des Serumeisenspiegels bei den verschiedenen Leberkrankheiten muss aber, neben der Möglichkeit, dass die Leberzellschädigung zur Freisetzung von Ferritin führt, daran gedacht werden, dass auch infektiöse und toxische Vorgänge, sowie extreme Stressituationen einen Abfall des Serumeisens nach sich ziehen können. Weiterhin müssen besonders bei der Cirrhose okkulte Blutungen und Neoplasien für die stark schwankenden Serumeisenwerte mit in Betracht gezogen werden (Kautzsch 5o).

Wenn wir im Rahmen dieser sich noch absolut im Fluss befindenden Diskussion unsere Ergebnisse aus bioptisch gewonnenem Leberpunktat zusammenfassen, so ergeben sich zwei Gesichtspunkte. Einmal zeigt ein gewisser Anteil der untersuchten Patienten eine erhebliche Siderose der Leber, wobei in dem aus der Leber gewonnenen Punktionszylinder keinerlei krankhafte Veränderungen zu beobachten sind. Andrerseits findet sich bei der Mehrzahl der schwer dekompensierten Formen der Cirrhosen bzw. letal verlaufenden Endzustände dieser Erkrankung eine deutliche Eisenvermehrung. In der Mitte dieser beiden Gruppen stehen die zum Zeitpunkt der Untersuchung kompensierten Formen der Cirrhosen, die etwa in gleicher Verteilung eine mehr oder weniger starke Eisenablagerung in der Leber aufweisen. Histologisch waren die meisten Fälle mit vermehrter Eisenablagerung und Parenchymschädigung der Leber gekennzeichnet durch das Vorliegen einer alten fortgeschrittenen Cirrhose, während die Eisenverteilung in der Leber nicht einer ausgebildeten idiopathischen Hämochromatose entsprach.

Auf Grund dieser Untersuchungen und im Zusammenhang mit den oben diskutierten Gesichtspunkten kommen wir zu der Ansicht, dass die Eisenverteilung in der Leber allein noch keinen schädigenden Faktor für die Leber darstellen muss. Nach unseren Untersuchungen müssen wir vielmehr annehmen, dass zumindest bei der Mehrzahl der Fälle die funktionsgestörte Zelle unter bestimmten Voraussetzungen (Eiweiss-stoffwechsel- und Resorptionsstörungen, konstitutioneller Faktor) eine vermehrte Tendenz zur Eisenaufnahme aufweist, wobei es unwichtig ist, ob das die Zelle schädigende Agens noch weiter fortwirkt oder sich die Schädigung zurückgebildet hat. In beiden Fällen ist das Eisen in der Leber abgelagert und wird je nach dem weiteren Verlauf aus der Leber herausgeschleust oder dort zurückbleiben. Damit könnte man auch die Tatsache verstehen, dass nach einer abgeklungenen Leber-schädigung das Eisen oft jahrelang reaktionslos in der Leber nach-weisbar sein kann. Wir denken dabei besonders an 4 Fälle mit vor mehr als lo Jahren durchgemachter Dystrophie, bei denen der histologische Befund zum Zeitpunkt der Untersuchung lediglich eine Siderose ohne Strukturveränderung aufweist. Es ist wohl kaum anzunehmen, dass die bis dahin reaktionslos gebliebene Siderose im Laufe der kommenden Jahre noch zu degenerativen Veränderungen führen wird.

Dagegen muss man aber die von Kalk (43) und anderen Autoren (87) beobachteten Fälle berücksichtigen, bei denen sich nach den biopti-schen Verlaufskontrollen aus einer einfachen Siderose eine Hämo-chromatose entwickelt hat. Für diese Fälle ist die von Kalk vertrete-ne Annahme einer Leberschädigung durch die Eisenspeicherung sehr bestechend. Jedoch bleibt es trotzdem ungeklärt, warum nicht in jedem Fall von starker Eisenablagerung in der Leber sich das Bild einer Hämochromatose entwickelt, denn wir haben einige Fälle beobachten können, die nach jahrelanger Latenz, trotz starker Siderose, keine Hämochromatose entwickelt haben. Wir sind vielmehr ähnlich wie Cottier (15) der Meinung, dass die Siderose der Leber nicht der einzige und alleinige Faktor ist, der schliesslich über die Zell-schädigung zur Hämchromatose führt, sondern glauben, dass daneben noch zusätzliche, möglicherweise konstitutionelle Eigentümlichkeiten, das Krankheitsbild der Hämochromatose hervorrufen.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchung von 138 Leberpunktatzylindern auf ihren histo-chemischen und spektralanalytischen Eisennachweis fanden sich folgen-de Beziehungen:

1. Grundsätzlich ergab sich bei den untersuchten Krankheitsbildern, dass die histologisch fassbare Hämosiderinablagerung mit dem Gesamt-eisengehalt der Leber in der Mehrzahl der Fälle parallel geht. Bei der Untersuchung der 68 Cirrhosen konnte ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Eisenablagerung und dem jeweiligen Krankheitsstadium der Cirrhose festgestellt werden. So fand sich bei den schwer dekompensierten Fällen der Cirrhosen häufig ein starker Eisengehalt der Leber, während bei der klinisch gut kompensierten Form in vielen Fällen die Eisenablagerung normal bzw. nur leicht erhöht war.

Im einzelnen ergab sich folgendes: Bei 14 Fällen mit schwerer Verlaufsform war der Eisengehalt stark erhöht, in 9 Fällen mässig erhöht, bei 4 dekompensierten Formen normal und in weiteren 5 Fällen eher vermindert. Von den 36 Fällen kompensierter Cirrhosen zeigte sich bei 1o Fällen ein deutlich erhöhter Eisengehalt der Leber, bei 12 Fällen eine mässige Siderose und bei 14 Fällen war der Eisengehalt normal oder vermindert.

Bei der Untersuchung der vorliegenden Cirrhosen auf ihren Fettgehalt hin zeigte sich, dass eine vermehrte Fetteinlagerung mit den verschieden stark ausgeprägten Formen von Cirrhose kombiniert sein kann. Ein Zusammenhang zwischen Krankheitsstadium und Verfettungsgrad konnte nicht festgestellt werden.

Ebenso ergab sich bei den Cirrhosen verschiedener Aetiologie keine Korrelation zwischen genetischem Faktor und dem Eisengehalt der Leber.

2. Bei den 4o Fällen von Fettleber fand sich bei 16 gleichzeitig ein hoher Eisengehalt im Leberpunktat, in 17 Fällen zeigte der Eisengehalt normale Werte und bei den restlichen 7 Fällen ergab sich nur eine geringe Eisenablagerung.

Etwa 8o % der Fettlebern gehen also mit normalen bis hohen Eisenwerten einher. Diese Befunde sprechen für die Tendenz einer vermehrten Eisenablagerung bei gleichzeitigem hohem Fettgehalt der Leber.

3. Unter den 3o Siderosefällen fand sich bei 12 eine starke Eisenablagerung, 8 zeigten mässige Werte und bei weiteren 8 Fällen war der Eisengehalt nur geringfügig erhöht. Ausser den verschieden starken Eisenablagerungsformen zeigte das histologische Bild keine auffallenden Veränderungen. Es ergab sich keinerlei Hinweis für einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Siderose und dem Schweregrad der Erkrankung.

4. Die Plasmaeisenwerte bei den 3 untersuchten Krankheitsbildern zeigten alle Uebergänge von hohen bis normalen Werten ohne nennenswerte Korrelation mit der Eisenverteilung in der Leber, auch Rückschlüsse auf den histologischen Zustand der Leber liessen sich nicht ziehen.

Wir haben in der Diskussion versucht, dem Zusammenhang zwischen Eisenablagerung und degenerativen Veränderungen an der Leber etwas nachzugehen und haben zunächst die in der Literatur angeführten Argumente, die einerseits für die Thesauropathie und andererseits für die Pathothesaurose sprechen, einander gegenübergestellt. Auf Grund der oben angeführten Untersuchungsergebnisse, die durch zwei morphologische Gesichtspunkte gekennzeichnet sind, kamen wir zu der Ansicht, dass die Eisenablagerung allein zu keiner Leberschädigung führt, sondern vielmehr die funktionsgestörte Zelle unter bestimmten Voraussetzungen die Tendenz zu einer vermehrten Eisenaufnahme zeigt.

Tabelle 1

Klinische Uebersicht über 68 Fälle von Lebercirrhose

Gruppe 1	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
1.	Dystrophie	++	21o 215	75oo 97oo 665o	++ +++ +++	+++ ++ +++	dekompens.
2.	--	+++	13o	47oo	++	+++	Exitus
3.	Alkohol	+++	15o	42oo	--	+++	dekompens.
4.	--	++	21o	384o	+++	+++	kompensiert
5.	--	++	176	35oo	+++	+++	kompensiert
Gruppe 2							
1.	Alkohol	+	14o	33oo 24oo	++ +	+++ +	kompensiert
2.	--	+++	77	33oo	++	+++	Exitus
3.	---	+++	179	3ooo	+++	+++	dekompens.
4.	--	+++	2oo	24oo	+	+++	kompensiert
5.	--	+++	144	2ooo	+	+++	Exitus
6.	--		178	2ooo	+++	+++	dekompens.
7.	Diab.mell. Alkohol	++	15o	198o	+	+++	dekompens.
8.	Diab.mell.	+	32o	19oo	+++	+++	kompensiert
9.	Diab.mell.	++	75	13oo	+++	+++	Exitus
1o.	--	+++	79	235o	++	++	Exitus
11.	Diab.mell. Alkohol	+++	222	21oo	+	++	Exitus
12.	--	+++	83	21oo	+++	++	Exitus
13.	Alkohol	++	145	1ooo	+++	+++	kompensiert
14.	--	++	132	15oo	-	+++	Exitus

Gruppe 3	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
1.	Dystrophie	+	144	57oo	+	++	kompensiert
2.	--	++	148	35oo	+++	++	kompensiert
3.	Dystrophie	+++	138	19oo	+	++	kompensiert
4.	Dystrophie	++	139	18oo	++	++	kompensiert
5.	Gelbsucht	+++	138	16oo	-	++	Exitus
Gruppe 4							
1.	--		96	2ooo	++	-	Exitus
2.	Gelbsucht	+		185o	+	-	dekompens.
3.	Alkohol	+	94	17oo	++	-	kompensiert
4.	Gelbsucht	++	71	152o	-	-	kompensiert
5.	Alkohol	+++	36o	15oo	+	-	kompensiert
Gruppe 5							
1.	Gelbsucht	++	285	15oo	-	++	kompensiert
2.	Alkohol	+	193	14oo	-	++	kompensiert
3.	Gelbsucht	+++	2oo	14oo	+	++	dekompens.
4.	--	-	54	133o	+++	++	kompensiert
5.	--	-	1o4	13oo	-	++	dekompens.
6.	Dystrophie	-	1o4	13oo	+++	++	kompensiert
7.	Gelbsucht	+++	163	128o	-	++	Exitus
8.	--	+++	215	13oo	-	++	kompensiert
9.	Gelbsucht	+++	185	115o	+	++	dekompens.
1o.	Gelbsucht	++	185	115o	+	++	kompensiert

Gruppe 5	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leberpunktat mg/kg(ppm) Trockensubstanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
11.	Alkohol	-	162	1150	+	++	dekompens.
12.	Destrophie Gelbsucht	++	160	1000	++	++	kompensiert
13.	Alkohol		162	960	+++	++	dekompens.
14.	Ruhr		160	870	+	++	dekompens.
15.	Gelbsucht Alkohol		167	870	+++	++	kompensiert
16.	Alkohol	+++	162	850	+++	++	Exitus
Gruppe 6							
1.	Alkohol	+	146	1400	-	-	kompensiert
2.	Malaria	+++	120	1350	+	-	dekompens.
3.	--	-	95	1300	+++	-	kompensiert
4.	Dystrophie	++	190	1100	-	-	dekompens.
5.	Alkohol	+	145	1100	+	-	dekompens.
6.	Dystrophie	-	119	1000	+	-	kompensiert
7.	Dystrophie	+	151	1000	+++	-	kompensiert
8.	--		126	980	+++	-	kompensiert
9.	--	++	270	900	+	-	dekompens.
10.	Dystrophie	++	150	870	++	-	kompensiert
Gruppe 7							
1.	--	+	86	680	+++	-	kompensiert
2.	--	-	220	600	+++	-	kompensiert
3.	Diab.mell.	-	117	530	-	-	kompensiert
4.	Alkohol	+	225	500	++	-	dekompens.

Gruppe 7	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
5.	--	-	125	42o	-	-	kompensiert
6.	--	++	16o	4oo	+	-	kompensiert
7.	--	+++	156	4oo	+	-	dekompens.
8.	--	+++	22o	36o	+	-	Exitus
9.	Diab.mell.	-	134	34o	+++	-	kompensiert
1o.	--	-	3o	23o	+++	-	dekompens.
11.	Gelbsucht	+++	38	17o	-	-	dekompens.
12.	Gelbsucht	++	21o	12o	+	-	kompensiert
13	Diab.mell.	-	152	4oo	+++	-	kompensiert

Tabelle 2

Klinische Uebersicht über 4o Fälle von Fettleber

Gruppe 1	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
1.	Diab.mell.	-	146	37oo	+++	++	
2.	--	+	14o	37oo	+++	+++	
3.	Gelbsucht	-	122	2ooo	+++	++	
4.	Gelbsucht	-	43	192o	+++	++	
5.	Malaria Gelbsucht	-	84	187o	+++	++	
6.	Alkohol	+	95	185o	+++	+	
7.	Alkohol	+	14o	18oo	+++	++	

Gruppe 2	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leberpunktat mg/kg(ppm) Trockensubstanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
1.	--	-	297	1400	+++	++	
2.	--	-	98	1400	+++	-	
3.	Dystrophie Gelbsucht	-	76	1060	+++	+	
4.	--	-	79	960	+++	-	
5.	Gelbsucht	++	130	700	+++	-	
6.	Dystrophie	-	120	670	+++	-	
Gruppe 3							
1.	Cholangiohep.	+	200	585	+++	-	
2.	--	-	40	560	+++	-	Exitus
Gruppe 4							
1.	Alkohol	-	149	4700	++	++	Perihepatitis
2.	Gelbsucht Diab.mell.	-	103	3800	++	++	
3.	Gallebeschw.	-	77	2600	++	+	
4.	Dystrophie Gelbsucht	+	114	2500	++	++	
5.	Gelbsucht	-	45	2250	++	-	
6.	--	+	96	2140	++	+	Perihepatitis
7.	--	+	89	2100	++	++	
8.	Subchron. Hepatitis	-	175	2000	++	++	
9.	Delirium tremens	-	197	1950	++	++	

Gruppe 5	Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leberpunktat mg/kg(ppm) Trockensubstanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Sidersose	Bemerkungen
1.	--	-	124	1250	++	-	
2.	Gelbsucht	++	150	1000	++	++	
3.	Gelbsucht	+	91	920	++	-	
4.	Gelbsucht	++	183	950	++	-	
5.	Dystrophie	+	79	880	++	-	
6.	Reticulose	-	105	830	++	+	
7.	--	-	123	600	++	-	
Gruppe 6							
1.	Malaria	-		1600	+	+	
2.	--	-	142	1120	+	-	
3.	Cholecystitis	-	131	1100	+	-	
4.	Dystrophie	-	163	840	+	-	
Gruppe 7							
1.	Gelbsucht	-	120	430	+	-	
2.	Hypochrome Anämie	-	24	230	+	-	
3.	Chron.Cholecystitis	-	134	155	++	-	
4.	Dystrophie	-			+	-	Perihepatitis
5.	Fe-Mangelanämie	++	31	100	+	-	

Tabelle 3

Klinische Uebersicht über 3o Fälle von Siderose der Leber

Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
1. Gelbsucht Perniciosa	-	148	49oo	+	+++	
2. Intermitt. Hyperbili.	-	163	4ooo	-	+++	
3. Intermitt. Ikterus	-	65	365o	-	++	
4. Ikter. Schübe	-	11o	33oo	-	+	posthepat. Hyperbili-rubinämie
5. Gelbsucht	-	111	3ooo	-	+++	
6. --	+	154	3ooo	+	+++	
7. Gelbsucht	-	96	28oo	+	++	
8. Posthep. Hyperbili.	-	173	275o	+	++	
9. Lungen-abszess	+	85	27oo	-	++	
1o. Gelbsucht	-	198	26oo	-	+++	
11. --	-	125	25oo	-	++	
12. --	-	172 145	24oo 16oo	+ -	+ +++	Beg.Fibrose
13. Periarteri-tis nodosa	++	21o	24oo	+	+++	Exitus
14. Chron. Pneumonie	-		22oo	-	++	Exitus
15. Dystrophie	-	9o	21oo	+	+	Perihepatitis
16. Hämolyt. Anämie	-	89	2ooo	-	++	

Anamnese	L.F.P.	SeFe gamma %	Ges.Fe im Leber-punktat mg/kg(ppm) Trocken-substanz	Biopsie Verfettg.	Biopsie Siderose	Bemerkungen
17. Posthepat. hämolyt.Ikt.	-	122	2ooo	+	++	
18. Diabetes	-	53	19oo	-	+++	
19. Cholecysto-pathie	-	1o1	16oo	+	+	
2o. --			16oo	+	+	
21. --	-	81	15oo	-	+	
22. Gelbsucht	-	173	145o	-	+++	
23. Gelbsucht	-	6o	14oo	-	+++	
24. Chron. Cholang.	-	173	145o	+	+++	
25. Intermitt. Hyperbili.	-	23o	13oo	-	+	
26. Cholecy-stitis	-	113	1ooo	-	+	Perihepa-titis
27. Dystrophie	-	117		+	+	
28. Dystrophie	-	8o	28oo	+	+++	
29. --	-	18o	75o	-	+	
3o. Dystrophie	-	117	25o	+	+	

Literaturverzeichnis

1) Alper,T., Savage,D.V. and Bothwell,T.H.: Radioiron studies in a case of hemochromatosis. J-Lab. and Clin.Med. 37,665 (1951)

2) Andersson,N.S.E.: Experimentally and clinical investigations into the effect of parenterally administered iron. Acta med. scand. 138 Suppl. 241 (1950)

3) Asher,Th.: Untersuchungen an isolierten Gewebsbestandteilen. Von M.Behrens 2.Mitt.: Isolierung und chemische Untersuchung des Hämosiderins in der Pferdemilz. Hoppe Seyler's Zschr.physiol.Chemie 220,97 (1953)

4) Aufderheide,A.C., Horns,H.L. and Goldish,R.J.: Secondary hemochromatosis. Transfusion (exogenous) hemochromatosis. Blood 8,824 (1953)

5) Beckmann,K.: Die Leberkrankheiten, Stgt 1956 bei Thieme.

6) Bork.K.: Zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose. Virch.Arch. 269,178 (1928)

7) Bothwell,T.H., Ellis, van Doorn-Wittkampf, Abraham: Radioiron studies in hemochromatosis. The effect of repeated phlebotomies. J.Lab and Clin.Med. 45,167 (1955)

8) Braunsteiner,H., Giesinger,E. und Pakesch,F.: Ferritin, Transferrin und Serumeisen. Klin.Wschr. 30,394 (1952)

9) Brown,E.B., Moore,G.V., Reynafarje,C. and Smith,D.E.: Intravenously administered saccharated iron exide in the treatment of hypochromic anemia. J.Am.Med. Ass. 144,1084 (1950)

10) Brückel,K.W., Pietzonka,H. and Pfeilsticker,K.: Zur Klinik und Histochemie des Eisenstoffwechsels der Leber. Dtsch.Med.Wschr. 81,132 (1956)

11) Brügel,H. und Pietzonka,H.: Mangelernährung und Eisenablagerung in der Leber. Dtsch.Med.Wschr. 80,1002 (1955)

12) Büchmann,P. und Schenz,G.: Hämochromatose und Eisenstoffwechsel. Zur Klinik und Pathogenese der Hämochromatose unter besonderer Berücksichtigung des Eisenstoffwechsels. Beih.z.Med.Wschr. H.5 (1948)

13) Cappell,D.F.: The late results of intravenous injections of colloidal iron. J.Path. and Bact. 33,175 (1930)

14) Carbonera,P., Clearance, A.J. e Pirani,C.L.: Studio chimice ed istochimice del contenute in ferre del fegato nelle affezioni epatiche. Atti Soc.Pat. 4,809 (1955)

15) Cottier,H.: Transfusionssiderose und allgemeine Hämochromatose. Schweiz.Med.Wschr. 82,873 (1952

16) Davis,W.D.jr. and Arrowsmith,W.R.: The treatment of hemochromatosis by massive venesection. Ann.Int.Med. 39,723 (1953)

17) Duvin,I.N.: Idiopathic hemochromatosis and transfusion siderosis. A.Review. Am.J.Clin.Path. 25,514 (1955)

18) Eppinger,H.: Die Leberkrankheiten. Springer-Verlag,Wien 1937

19) Finch,C.A.: Body iron exchange in man. J.Clin.Invest.

2o) Gamerdinger,G. und Pietzonka,H.: Studien zum Problem Siderose - Hämochromatose. Z.Exper.Med. 127,325 (1956)

21) Gillmann,J. and Gillmann,T.: The pathogenesis of cytosiderosis and cirrhosis (hemochromatosis) as evidenced in malnourished africans. Gastroent 8,19 (1947)

22) Goltner,E.C., Stark,C.: Die Lokalisation des Ferritins in der Placentazelle. Arch.Gynäkol. 1958

23) Goldish,R.J.and Aufderheide,A.C.: Secondary hemochromatosis. Intravenous tolerance test in Laennec'cirrhose. Blood 8,837 (1953)

24) Granick,S.: Structure and physiological functions of ferritin. Physiolog.Review 31,489 (1951)

25) Granick,S.: Ferritin. Increase of protein apoferritin in gastrointestinal mucosa as direct reponse to iron feeding. Function of ferritin in regulation of iron absorption. J.Biol.Chrm. 164,737 (1946)

26) Granick,S.: Iron metabilism and hemochromatosis. Bull.New York Acad.Med. 25,4o3 (1949)

27) Hegsted,D.M., Finch,C.A. and Kinney,T.D.: The influence of diet on iron absorption. J.Exp.Med. 69,115 (1952)

28) Heilmeyer,L.: Ferritinstudien. Dtsch.Med.Wschr. 8o,1377 (1955)

29) Heilmeyer,L.: Pathologische Physiologie des Eisenstoffwechsels der Leber. Verh.Dtsch.Ges. f. Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten. Stgt-Bad Cannstatt 24.-27.9.1953

3o) Heilmeyer,L. und Plötner,K.: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Gustav-Fischer-Verlag, Jena 1937

31) Heilmeyer,L.: Die Hämochromatose: Klinik, Eisenstoffwechsel und Pathogenese. Acta hämat. 11,137 (1954)

32) Heilmeyer,L.: Presentation for Internat. Symposion U.C. Medical Center San Francisco (1957)

33) Heilmeyer,L.: Wöhler,F. und Keiderling,W.: Eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung von Ferritin in den Organen und ihre vorläufigen Ergebnisse. acta hämat. 12,154 (1954)

34) Heilmeyer,L., Keiderling,W. und Wöhler,F.: Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Dtsch.Med.Wschr. 45,1965 (1958)

35) Heilmeyer,L. und Wöhler,F.: Arch.exper.Path.u.Pharm. 1959

36) Heilmeyer,L.: Dtsch.Med.Wschr. 77,17 (1952)

37) Hemmeler,G.: Metabolism du fer. Masson et Co., Paris (1951)

38) Higginson,J., Gerritsen,T. and Walker,A.R.P.: Siderosis in the Bantu of Southern Africa. Am.J.Path. 29,779 (1953)

39) Holmberg,C.G. and Laurell,C.B.: Studies on the capacity of serum to bind iron. Acta physiol.scand. 1o,3o7 (1947)

4o) Horst,W. und Schäfer,K.H.: Die Eisenbindung im Serum und in weiteren biologischen Flüssigkeiten, untersucht mit Papierelektrophorese und radioaktiven Indikatoren. Klin.Wschr. 32,961 (1954)

41) Hueck,W.: Pigmentstudien. Beitr.path.Anat. 54,68 (1912)

42) Jasinski,B. und Roth,O.: Larvierte Eisenmangelkrankheit. Basel, 1954 · Benno-Schwabe-Verlag.

43) Kalk,H.: Klinik der Hämochromatose. Verh.Dtsch.Ges.f.Verdauungs- und Stoffwechselkrankh. S.48, Georg-Thieme-Verlag,Stgt 1953

44) Kalk,H.: Cirrhose und Narbenleber. Ferdinand Enke-Verlag,Stgt (1957)

45) Kalk,H., Borchers,A. und Wildhirt,E.: Ueber die Siderophilie (Hämochromatose) und ihre Behandlung durch Aderlass. Med.Klin. 16,688 (1958)

46) Kalk,H.: Leberkrankheiten als Schädigungsfolge nach Wehrdienst. Die Medizinische 25, Stgt. 1955

47) Kalk,H.: Hunger als Ursache der Lebercirrhose. Dtsch.Med.Wschr. 75,225 (195o)

48) Kark,R.M.: Two cases of aplastic anemia, one with secondary hemochromatosis follewing 29o transfusions in nine years, the other with carcinoma of stomach. Guy'y Hosp.Rep. 87,343 (1937)

49) Katachalm van,P.S., Brading,I., George,E.P. and Walsh,R.J.: An experiment in rats to determine whether iron is absorbed only in the ferrous state. Austr.J.exp.Biol.Med. Sci. 34,389 (1956)

5o) Kautzsch,E.: Transport-und Speichereisen bei Lebercirrhose. Med.Kl. 42,1899 (1959)

51) Keiderling,W. und Wöhler,F.: Zur Physiologie und Pathologie des Speichereisen. 1.Mitt.: Eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Ferritins. Arch.Exp.Path.u.Pharmakol. 221,418 (1954)

52) Kettler,L.H.: Parenchymschädigung der Leber. Erg.Path.Bd. 37,121 Springer-Verlag,Berlin 1954

53) Kleckner,M.S.jr., Baggenstoss,A.H. and Weir,J.F.: Hemochromatosis and transfusional hemosiderosis: A clinical and pathologic study. Am.J.Med. 16,382 (1954)

54) Klein,E. und Schmitt,W.: Eisenresorption und Serumtransferrin bei Leberkrankheiten. Kl.Wschr. 34,297 (1956)

55) Kockel,jr.: Histochemische Metallnachweise. Virch.Arch. 277,856

56) Krainin,P. and Kahn,B.S.: Hemochromatosis: Report of a case in a negroi, discussion of iron metabolism. Ann.Ing.Med. 33,453 (195o)

57) Laufberger,U.: Sur la cristallisation de la ferritine. Bull.Soc.Chim.Biol., Paris 19,1576 (1937)

58) Laurell,C.B.: Sudies on the transportation and metabolism of iron in body. Acta physiol.scand. 14 Suppl.Bd.46 (1947)

59) Letterer,E.: Speicherungskrankheiten. Dtsch.Med.Wschr. 73,147 (1948)

6o) Llombarty,A., Alcacer,F.: Siderosis hepatica: propuenta de clasificacion morfologica de sus lesione. Med.esp. 37,1-8 (1957)

61) Locke,A., Main,E.R. und Rossbach,D.O.: J.clin.Invest.11,527 (1935)

62) Macallum,A.B.: Die Methoden der biologischen Mikroanalyse. In Abderhaldens Handb. der biochem.Arbeitsmeth. V.2,1o99

63) Masshoff,W.: Ueber die Beziehungen zwischen Eisen und Kupfer in der menschlichen Leber. Verh.Dtsch.Ges.f.Path. 35 Tagg. 1951

64) Masshoff,W.: Eisenstoffwechsel und Leber. Verh.Dtsch.Ges.f. Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1953

65) Michaelis,L.: Adv.Protein Chem. 3,53 (1947)

66) Migone,L. Minerva med. Paris 38,271 (1947)

67) Millikan,G.A.: Muscle hemoglobin. Physiol.Review 19,5o3 (1939)

68) Moore,C.V. and Dubach,R.: Physiology of iron metabolism: Resorption, Conservation, Elimination and Physiological Iron Lesses. Eisenstoffwechsel - Beiträge zur Forschung und Klinik- v.W.Keiderling. Georg Thieme-Verlag Stuttgart 1959 S.112

69) Moore,C.V. and Dubach,R.: Metabolism and requirements of iron in the human. J.Amer.med.Ass. 162,197 (1956)

7o) Moore,C.V., Dubach,R., Minnich,V. and Roberts,H.K.: Absorption of ferrous and ferric radioactive iron by human subjects. J.clin.Invest. 23,755 (1944)

71) Moore,C.F.: Iron metabolism and nutrition. In National Inst. of Health Annual Lectures, Public Health Service Publication no. 467, Washington,D.C. (1954)

72) Morningstar,W.A.: Exogenous hemochromatosis. Report of three cases. A.M.A. Arch.Path. 59,355 (1955)

73) Neuhold,R.: Ueber die Häufigkeit einer Eisenstoffwechselstörung bei Lebererkrankungen. Wien.Klin.Wschr. S.311 (1958)

74) Neuhold,R.: Hämosiderose und Hämochromatose nach Bluttransfusionen. Schweiz.Zschr. allgem.Path. 17,592 (1954)

75) Pirzio - Biroli,G., Bothwell,T.H. and Finch,C.A.: Iron absorption. J.Lab.clin.Med. 51,37 (1958)

76) Pollycove,M.: Ferrokinetics: Techniques. Eisenstoffwechsel - Beiträge zur Forschung und Klinik- v. W.Keiderling, Georg Theime-Verlag, Stuttgart 1959, S.2o

77) Polson,C.J.: The Failure of prolonged administration of iron to cause hemochromatosis. Brit.J.exp.Path. 14,73 (1933)

78) Probst,A.: Ueber die Ablagerung intravenös zugeführten Eisens. Tierexperimentelle Untersuchungen. Schweiz.Zschr.allg.Path. 17,857 (1956)

79) Rather,L.J.: Hemochromatosis and Hemosiderosis. Does iron everload cause diffuse fibrosis of the liver? Amer.J.Med. 21,857 (1956)

8o) Rechenberger,J. und Schairer,E.: Leber - und Milzeisen bei verschiedenen Infektionskrankheiten. Virch.Arch. 315,326 (1948)

81) Robbers,H. und Rümelin,K.: Klinische Probleme der Fettleber. Dtsch.Med.Wschr. S.799 (1952)

82) Robbers,H. und Rümelin,K.: Mit Subikterus einhergehende Leberschäden und ihre pathologisch anatomische Grundlage. Med.Klin. S.99o (1952)

83) Rous,P. and Olivier,J.: Experimental hemochromatosis. J.Exper.Med. 28,629 (1918)

84) Schade,A.L. and Caroline,L.: An iron-binding component in human blood plasma. Science 1o4,34o (1946)

85) Schairer,E. und Rechenberger,J.: Vergleichende Untersuchungen über den chemisch und mikrochemisch bestimmten Eisengehalt der Leber und Milz. Virch.Arch. 315,32o (1948)

86) Schairer,E. und Rechenberger,J.: Das Leber- und Milzeisen bei Mann und Frau in verschiedenen Lebensaltern. Virch.Arch. 315,3o9 (1948)

87) Schmidt,K.: Beitrag zur Differentialdiagnose der Hämochromatose. Kl.Wschr. S.566 (1949)

88) Schmidt,M.B.: Störungen des Eisenstoffwechsels und ihre Folgen. Erg.Path. 35,1o5 (194o)

89) Schwietzer,C.H.: Ferritin. Die Bedeutung einiger Proteine für den Eisenstoffwechsel. Arzneimittel-Forschg. 72 (1951)

9o) Schwietzer,C.H.: Eiweissmangel als ätiologisches Moment der Hämochromatose. Dtsch.Med.Wschr. 77,17 (1952)

91) Schwietzer,C.H.: Acta Hämat. (Basel) 1o,174 (1953)

92) Sheldon,J.H.: Hämochromatosis, London, Oxford Univ. Press, 1935

93) Skouge,E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Serumeisen. Oslo 1939

94) Thoenes,F. und Aschaffenburg,R.: Abhandlung Kinderheilkunde 1o3 (1935), H.35

95) Vanotti,A.: Die Eisenfunktion der Zellhämine. Eisenstoffwechsel - Beiträge zur Forschung und Klinik - v.W.Keiderling, S.58, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959

96) Volland,W. und Pribilla,W.: Ueber die Siderinpigmente (unter Berücksichtigung ihrer Genese). Klin.Wschr. 33,145 (1955)

97) Wallbach,G.: Ueber die mikroskopischen sichtbaren Aeusserungen der Zelltätigkeit. Darstellung einer funktionellen Zellmorphologie. Erg.Path. 1931, 24

98) Wallerstein,R.O. and Robbins,S.L.: Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in a patient with chronic hemolytic anemia. Amer.J.Med. 14,256 (1933)

99) Walker,W.R.P., Arvidson,U.B. Nature 166 (195o)

1oo) Wenderoth,H.: Kritische Betrachtungen über das Hämosiderose-problem. Dtsch.Med.Wschr. 79,572 (1954)

1o1) Wenderoth,H.: Hämosiderose und Hämochromatose. Aerztl. Forschg. 4,549 (195o)

1o2) Wildhirt,E.: Serumeisenspiegel bei Cirrhose und Siderosephilie. 5.Kongr. Europ.Ges.Hämat. S.345, 1956

1o3) Wöhler,F. und Bielig,H.J.: Ueber die Natur des Hämosiderins. Eisenstoffwechsel - Beiträge zur Forschung und Klinik - v. W.Keiderling, S.22, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1959

1o4) Wöhler,F., Heilmeyer,L., Emrich,D. und Kang,S.H.: Zur Funktion des Ferritins bei der Eisenresorption. Arch.exper.Path.u.Pharm. S.1o7 (1957)

105) Wöhler,F. und Schönlau,F.: Ueber das Vorkommen von Ferritin im Serum. Kl.Wschr. S.445 (1959)

106) Wuhrmann,F. und Jasinski,B.: Zur klinischen Bedeutung der Eiweiss-Eisen-Stoffwechselbeziehungen. Kl.Wschr. 33,97 (1955)

107) Wyatt,J.P.: Patterns of patholigic iron storage. 1.The nature and significance of transfusional siderosis and its relationship to idiopathic hemochromatosis and allied conditions. Arch.Path. 61,42 (1956)

Lebenslauf

Geboren bin ich am 18.3.1936 in Stuttgart-Bad Cannstatt. Meine Eltern, Ernst Spathelf, kaufmännischen Angestellter, und Helene Spathelf, geb. Morlok, sind in Stuttgart-Zuffenhausen ansässig.

Nach einem 4-jährigen Volksschulbesuch in Stuttgart-Zuffenhausen war ich bis zur mittleren Reife am Progymnasium in Stuttgart-Feuerbach. Anschliessend besuchte ich das Königin-Katharina-Stift in Stuttgart und bestand dort im März 1955 das Abitur.

Das darauffolgende Jahr war ich zu Hause im Haushalt tätig. Im Mai 1956 begann ich mit dem Medizinstudium in Tübingen. Dort studierte ich drei Semester und war dann bis zum Physikum im Sommer 1958 in Freiburg.

Die zwei ersten klinischen Semester verbrachte ich in Wien. Daran anschliessend war ich wieder für ein Semester in Tübingen. Während dieser Zeit begann ich mit meiner Doktorarbeit bei Professor Dr.G.Schettler.
Nach drei weiteren Semestern in München schloss ich dort mein Studium mit dem Staatsexamen im Februar 1962 ab.

Stuttgart-Zuffenhausen,
den 21. März 1962

Gesamtherstellung: Paul Jilg, Photo-Offsetdruck, Stuttgart